

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2000-513347

(P2000-513347A)

(43) 公表日 平成12年10月10日 (2000. 10. 10)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード ⁸ (参考)
A 6 1 K 9/70	3 0 1	A 6 1 K 9/70	3 0 1
9/32		9/32	
9/34		9/34	
47/10		47/10	
47/14		47/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 33 頁)			
(21)出願番号	特願平10-502295	(71)出願人	ラヴィファーム エス エー
(86) (22)出願日	平成9年6月19日 (1997. 6. 19)		ギリシャ、ベアニア02 ジーアールー190、
(85)翻訳文提出日	平成10年12月18日 (1998. 12. 18)		ビーオーボックス 59、アジアスマリナス
(86)国際出願番号	P C T / E P 9 7 / 0 3 2 0 9	(72)発明者	フォーチノス スピロス
(87)国際公開番号	W O 9 7 / 4 8 3 8 7		ギリシャ、アデネ72 ジーアールー106、
(87)国際公開日	平成9年12月24日 (1997. 12. 24)		ジェースタタ 18エー
(31)優先権主張番号	9 6 0 1 0 0 2 0 7	(74)代理人	弁理士 大西 正梧
(32)優先日	平成8年6月20日 (1996. 6. 20)		
(33)優先権主張国	ギリシャ (G R)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ギザの局所治療用器具及びその製造方法

(57) 【要約】

本発明は、担体としてまたは担体と共に用いられる合成粘着剤を含有し、前記担体中に抗ギザ毒性剤が均一に分散してなる、抗ギザ毒性剤を局所適用するためのパッチ形用具において、前記抗ギザ毒性剤が少なくとも二種の異なる有効成分の群より選ばれた少なくとも二種の有効成分を有効量含むと共に、前記少なくとも二種の異なる群が、角質溶解剤、抗刺激剤、殺菌剤、抗腐剤、ホルモン剤、ホルモン作動剤、ホルモン拮抗剤及びその他のギザ治療に適した薬剤からなる群より選ばれることを特徴とする用具を提供する。

【特許請求の範囲】

1. 担体としてまたは担体と共に用いられる合成粘着剤を含有し、前記担体中には抗がん剤が均一に分散してなる、抗がん剤を局所適用するためのパッチ形用具において、前記抗がん剤が、少なくとも二種の異なる有効成分の群より選ばれた少なくとも二種の有効成分を有効量含有すると共に、前記少なくとも二種の異なる群が、角質溶解剤、抗刺激剤、殺菌剤、抗菌剤、ホルモン剤、ホルモン作動剤、ホルモン拮抗剤及びその他のがん治療に適した薬剤からなる群より選ばれることを特徴とする用具。

2. 前記抗がん剤が可溶化剤を一種または二種以上更に含有することを特徴とする請求項1に記載の用具。

3. 局所適用に関して受容できる担体を一種または二種以上更に含有することを特徴とする請求項1または2に記載の用具。

4. 前記担体と製剤の合計重量に対して：

—一種または二種以上の角質溶解剤をそれぞれ0.1～10% (w/w)、好ましくは0.1～2.0% (w/w) 及びより好ましくは0.6% (w/w)；

—一種または二種以上の抗刺激剤をそれぞれ0.01～5.0% (w/w)、好ましくは0.01～3.0% (w/w) 及びより好ましくは1.0% (w/w)；

—一種または二種以上の殺菌剤をそれぞれ0.05～2.0% (w/w)、好ましくは0.1～1.0% (w/w) 及びより好ましくは0.3% (w/w)；

—一種または二種以上の可溶化剤をそれぞれ0.1～5% (w/w)、好ましくは1～3.0% (w/w) 及びより好ましくは2% (w/w) 含有することを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の用具。

5. 前記合成粘着剤(2)の第一の面に裏装膜層(1)を備えると共に、第二の面に剥離ライナー(3)が付着しており、前記第二の面は使用時に皮膚表面と接触する請求項1～4のいずれかに記載の用具。

6. 前記裏装膜が気閉性である請求項5に記載の用具。

7. 前記裏装膜が通気性である請求項5に記載の用具。

8. 前記合成担体が多層に形成されている請求項1～7のいずれかに記載の用具。

9. 前記合成担体が、粘着性高分子マトリックスである請求項1～8のいずれかに記載の用具。

10. 前記粘着性高分子マトリックスが一種または二種以上の粘着性ポリマーから形成されている請求項9に記載の用具。

11. 前記粘着性高分子マトリックスが、アクリル系ポリマー、ゴム系ポリマー及びシリコン系ポリマーからなる群より選ばれ、局所的に受容できると共に粘着性を有する一種または二種以上のポリマーからなる請求項9または10に記載の用具。

12. 前記角質溶解剤が、サリチル酸、過酸化ベンゾイル、イオウ、レチノイン酸及び種々の果実酸及びアルファヒドロキシ酸からなる群より選ばれたものである請求項1～11のいずれかに記載の用具。

13. 前記抗刺激剤が、 α -ビサボロール、ファルネソール、グリチルレチン酸及びカモミルエキスをからなる群より選ばれたものである請求項1～12のいずれかに記載の用具。

14. 前記殺菌剤が、トリクロサン、フェノキシイソプロパノール、レゾルシノール、クロルヘキシジン、ポビドン及びヨードからなる群より選ばれたものである請求項1～13のいずれかに記載の用具。

15. 前記可溶化剤が、グリセロール、プロピレングリコール、多価アルコール類、ソルビトール及びソルビトール誘導体、好ましくはモノオレイン酸ソルビタン、からなる群より選ばれたものである請求項2～14のいずれかに記載の用具。

16. 好ましくはエリスロマイシン、セファロスリン及びク

リンダマイシンからなる群より選ばれた、抗菌剤をさらに含有する請求項1～15のいずれかに記載の用具。

17. 前記製剤を、少なくとも4時間、好ましくは少なくとも24時間、より好ましくは8時間にわたり長時間送達できる請求項1～16のいずれかに記載の用

具。

18. サイズが $0.5 \sim 2 \text{ cm}^2$ の範囲であり且つ厚みが $7 \sim 24$ ミル (約 $178 \sim 610 \mu\text{m}$) の範囲である請求項1～17のいずれかに記載の用具。

19. 前記角質溶解剤がサリチル酸である請求項1～18のいずれかに記載の用具。

20. 前記サリチル酸の有効量が 0.6% (w/w) である請求項19に記載の用具。

21. 前記殺菌剤がトリクロサンである請求項1～20のいずれかに記載の用具。

22. 前記抗刺激剤が α -ビサボロールである請求項1～21のいずれかに記載の用具。

23. 前記可溶化剤がモノオレイン酸ソルビタンである請求項1～22のいずれかに記載の用具。

24. 前記抗ざ瘡製剤が、前記合成粘着剤と付随して紙中に均一に分散している請求項1～23のいずれかに記載の用具。

25. (a) 粘着剤単体または粘着剤の混合物を抗ざ瘡製剤と混合して混合物を形成し; かつ

(b) 前記混合物の第一の面に剥離ライナーを、第二の面に裹装膜を積層する、請求項1～23のいずれかに記載の用具の製造方法。

【発明の詳細な説明】

ざ瘡の局所治療用用具及びその製造方法

技術分野

ざ瘡及びざ瘡様疾患を局所治療するためのパッチ形送達用具及びその製造方法を提供する。

背景技術

ざ瘡はティーンエイジャー全体の90%が罹患するが、成人後も男女共に20代、30代或いは成人期全体を通じて罹患する場合がある。ざ瘡が発生する過程は、W. J. カンリフ (Conliffe) の「ざ瘡治療に対する新たな取り組み」(マーチン・ダニッツ (Martin Dunitz) 編、ロンドン、1989年)に記載されている。

尋常性ざ瘡は毛包脂腺濾胞(器)の慢性的障害であり、面皰(にきび)、丘疹、膿疱、囊胞、小結節、及びしばしば瘢痕を特徴とする。これらの症状は皮膚の最もよく見える部分、特に顔、胸、背中及び時に頸、及び上腕に現れる。

毛包脂腺濾胞は主として内因性ホルモン(主にアンドロゲン)の支配を受けるが、これらのホルモンは青年期及び思春期には血中濃度が異常に高く、過剰な皮脂の生産をもたらす。同時に皮膚の角層(角質層)の角質化の速度が上昇すると、前記病態は悪化する場合がある。角質細胞は増殖するにつれ気閉性の栓子や面皰を形成することがある。これが皮脂の生産量の増加とあいまって、グラム陽性嫌気性菌であるざ瘡プロピオン

バクテリアなどの皮膚常在菌の増殖にとって理想的な培地となる。

閉塞した濾胞は最後には破裂してその内容物を排出し、局所的な腫脹や炎症を引き起こす。露出した濾胞は、色素が沈着するために黒化する場合があるが、この色素は皮膚のより深層にある損傷を受けた細胞から放出されたものである。

ざ瘡の病態には複数の段階があり、最も重篤な場合には患者は入院を余儀なくされ、長期間皮膚に瘢痕が残って、広範な苦痛を受ける。この病態が最も重篤な段階に達するのを効果的に防止し、副作用を起こすことなく大多数の患者に適用できるよう改善されたざ瘡治療法が必要とされている。

現在、ざ瘡を治療するための治療法は多数あるが、残念ながらいずれの治療法も克服すべき制約がある。ざ瘡の治療はたいいてい薬剤を選択的に含有したクリーム剤、ゲル剤、乳剤またはローション剤の剤形の局所製剤を用いて行なわれる。これらの薬剤には、ホルモン剤またはホルモン作動剤及び拮抗剤 (EP A1 0 5 63 813及びUS 5,439,923)、抗菌剤 (US4,446,145、GB 2,088,717、GB 2,090,135、GB 1,054,124、US 5,409,917)、サリチル酸 (US 4,514,385、US 4,355,028、EP A1 0 052 705、FR-A 2,581,542及びFR-A 2,607,498)が含まれる。クリーム剤、ゲル剤、乳剤及びローション剤でざ瘡を局所治療する場合の問題点として、塗布が正確に行えないこと、またそれに伴って目的とする部位において用量を正確に制御できないことが挙げられる。クリーム剤、ゲル剤、乳剤やローション剤を病変部位を被覆する量よりかなり過剰に塗布すると、健康な皮膚が抗ざ瘡製剤に曝されることになる。例えば、サリチル酸を健康な皮

膚に対して長時間、特に高濃度で用いると刺激物質となる。

現在、ざ瘡の重症例に対しては抗ざ瘡薬の経口投与が行われている。サイクス (Sykes) N. 1.及びウエブスター (Webster) G.F.は「ざ瘡、最適な治療法の再検討」(Drugs、48巻、59-70頁(1994年))においてこれらの療法を再検討している。抗ざ瘡薬を経口投与した場合に生じる多数の副作用が記載されている。例えば、ビタミンA誘導体であるイソトレチノインには催奇性のおそれがあり、妊娠適齢期の女性に対して危険となる場合がある。ざ瘡治療に適した抗生物質を経口投与すると、副作用、例えば腹部痙攣、黒色舌、咳、下痢、疲労、口腔の刺激感などの有害な症状が生じることがある。

サリチル酸は、水溶性粘着性ゲル状包帯 (US 5,258,421)として、またバントテン酸またはバントテン酸誘導体と組み合わせて清拭パッドに含有させて (PCT WO93/21899) ざ瘡治療に用いられている。

さらに、セファロスポリンを含有するパッチを、ニコチンパッチの製造方法を応用してざ瘡治療に用いることが米国特許第5,409,917号明細書に記載されているが、前記パッチは、ざ瘡に伴う独特の状況に対して最適化されたものではない。例えば抗ざ瘡薬の含有量が最適化されたものではなく、また、顔などの露

出した皮膚の複数箇所にパッチを装着する方法が最適化されたものでもない。そのため、このパッチは抗がん剤を送達する様式としては応用されていない。

従って、副作用が極力抑制されると共に効力が最大限発揮され、簡便に苦痛を伴うことなく使用できる、がん患者の治療方法及び用具が必要とされている。

発明の目的

本発明は、がん及びがん様疾患の治療法において副作用を極力抑制すると共に治療効力を最大限発揮すべくなされたものである。本発明は、パッチ形の局所送達用具であって、特定のがん部位に抗がん剤を長期間にわたり送達するのに適したサイズ及び厚みを有する用具に関する。前記パッチは、少なくとも二種のがん治療に適した薬剤を化合物の混合物として含有する。

すなわち、本発明は、担体としてまたは担体と共に用いられる合成粘着剤を含有し、前記担体中には抗がん剤が均一に分散してなる、抗がん剤を局所適用するためのパッチ形用具において、前記抗がん剤が少なくとも二種の異なる有効成分の群より選ばれた少なくとも二種の有効成分を有効量含むと共に、前記少なくとも二種の異なる群が、角質溶解剤、抗刺激剤、殺菌剤、抗菌剤、ホルモン剤、ホルモン作動剤、ホルモン拮抗剤及びその他のがん治療に適した薬剤からなる群より選ばれることを特徴とする用具を提供する。

本発明の他の実施形態において、がんまたはがん様皮膚疾患の治療用パッチは、局所的に受容できる局所適用のための担体、例えばアクリル系樹脂、紙、シリコン、セルロース系物質など；保湿剤；酸化防止剤；安定剤を含有するパッチであって、治療対象のがん皮膚（すなわち、面皰、膿疱、丘疹）に有効量の抗がん剤を送達できることを特徴とする。

図面の簡単な説明

図1は、薬剤を送達してがん様疾患を治療するための3層構造のパッチの側面図である。

図2aは、薬剤を送達してがん様疾患を治療するための4層構造のパッチの

側面図である。

図2bは、図2aと同じパッチの平面図である。

図3は、サリチル酸及びトリクロサンに関する本発明のパッチの安定性を示す。

図4aは、本発明にかかる二種のパッチとゲル剤に関して、サリチル酸のヒト角質層透過流動性を示す。

図4bは、本発明の二種のパッチに関して図4aを拡大した図である。

発明の説明

ここで用いる用語「局所的に受容できる担体」とは、ヒト組織に対して実質的に毒性を有さない物質を意味する。

ここで用いる用語「局所適用」とは、表皮に直接布置することを意味する。

本明細書で用いる用語「安定な」とは、その有効期間が数週間以上にわたることと定義する。

ここで用いる用語「有効量」とは、抗がん効果を発揮するのに十分な量を意味する。

本発明はがん罹患患者の治療方法及び用具を提供する。

前記治療用具は、副作用を極力抑制すると共に効力を最大限發揮でき、しかも簡便で苦痛を伴うことなく使用できるように最適化されている。本明細書に開示されたがん及びがん様疾患の

局所治療法は、パッチを用いて、がんの病原性に関与する角質細胞と微生物の増殖を抑制し、前記増殖に付随して起こる炎症を軽減させることによって局所的な抗がん効果を得る。前記パッチは抗がん薬剤を効果的に（表皮の最外層であり、外界に曝されている）角質層に送達し、次いでがん状態の病状が源を発する（真皮内の）毛包腺に浸透させるが、体循環にはごく限られた量しか浸透させない。このことは皮膚流動浸透試験（下記実施例12）で実証するが、前記実施例によれば、2%サリチル酸含有ゲル製剤の場合と比較して、角質層を通過するサリチル酸の量が非常に少ないことが示されている。

パッチを簡単に苦痛を伴うことなく使えるようにするため、個々のパッチのサイズ及び厚みが決められている。本発明で提案されるパッチは、治療の対象となる領域（すなわち、面皰、丘疹、膿疱）に応じて種々のサイズに作成できる。パッチのサイズは、0.5～2cm²の小さいものから40cm²の大きいものまでに分けられる。通常パッチのサイズは0.5～1.3cm²であり、好ましくは0.8cm²である。

本発明のパッチは安定であり、抗がん剤を安全且つ効率的に送達できる。例えば、抗がん剤を含有する前記パッチが貯蔵された場合2年間までは有効性が持続し、貯蔵中所定の有効期限までに起こりうる化学的変化はいずれも無害であると考えられる。

図1にがん治療に適したパッチの一例を示す。この実施形態において、パッチは裏装膜1、単一の合成粘着剤層2及び剥離ライナー3を含んでいてもよく、抗がん剤は前記合成粘着剤層に含有される。

他の実施形態において、前記剥離ライナーと裏装膜との間に2つ以上のマトリックスが配置されていてもよい(図2a及び2b参照)。図2a及び2b並びに実施例4には、裏装膜1、周辺部合成粘着剤層4、紙マトリックス5、及び剥離ライナー3からなるパッチが示されている。前記パッチにおいて紙マトリックスの直径は5/8" (インチ) (約1.6cm) であってもよく、及び/または周辺部粘着剤層の直径は7/8" (約2.2cm) であってもよい。

裏装膜1は、プラスチックまたは繊維製品または織布または不織布材料から作成でき、多孔性であっても気閉性であってもよい。毛包腺に常在する細菌の中には嫌気性のものもあるので、多孔性の素材が用いられることがある。

裏装膜を構成する素材は、浸透性がなく、粘着性高分子マトリックス中に分散している抗がん剤に対して反応しない適切な素材であればいずれであってもよく、例えば、紙類；セロファン；ポリエチレン、ポリエステル、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル及びポリアミドなどのプラスチック膜；布類及び金属網などが挙げられる。裏装膜は、複合体、透明、不透明、肌色またはアルミニウム処理されたもの若しくはこれらを組み合わせたものであってもよい。その厚みは1～5ミル(約25～130 μ m)、一般的には2～3.5ミル(約50～90 μ m)であり、好まし

くは3ミル(約76 μ m)である。前記裏装膜は、コトラン(CoTran:登録商標)9720(3M社)、サラネックス(Saranex:登録商標)(ダウケミカル社)、マルチラム肌色ポリエステル膜1009(3M社)などの、当該技術分野において所望の性質を有すると認められる素材のいずれから作られるものであってもよい。

前記パッチは粘着性高分子マトリックス2を有し、前記マトリックスは、前記裏装膜に隣接していると共に、アクリル系樹脂、ゴム、シリコーン、セルロース系物質、紙類などの合成粘着剤などの、粘着性を有し直接または周辺部粘着剤を介して皮膚に粘着可能な素材からなる。前記粘着性高分子マトリックスは、粘着剤含有物質及び/または他の添加剤からなる少なくとも1つの層で構成される。粘着性高分子マトリックスは2層以上からなってもよいが、1層からなることが好ましい。この粘着性高分子マトリックスの厚みは、0.5~30ミル(13~760 μ m)、一般には0.5~6ミル(13~152 μ m)、好ましくは0.5~2.5ミル(約13~64 μ m)であり、より好ましくは2.5ミル(64 μ m)の範囲である。粘着性高分子マトリックスには、好ましくは可溶化剤とともに、抗がん薬の混合物が含有される。これら抗がん薬には、角質溶解剤、抗刺激剤、殺菌剤、抗菌剤、ホルモン剤、ホルモン作動剤、ホルモン拮抗剤などの治療に適した薬剤が含まれる。

前記粘着性高分子マトリックスは、不活性な素材であって、さらに生物学的及び局所的に受容できると共にマトリックス中に分散している上記活性成分に対して適合性のある素材から調製できる。

粘着性を有し局所的に受容できるポリマーとしては、モンサント社から販売されているゲルヴァ(GELVA:登録商標)シリーズやナショナル・スターチ社から販売されているデュロタック(DURO-TAK:登録商標)シリーズなどのアクリル系ポリマー;ナショナル・スターチ社から販売されているデュロタック(DURO-TAK:登録商標)シリーズなどのゴム系ポリマー;ダウ・

コーニング社から販売されているBIO-PSA X7-4302シリコーンPSAなどのシリコーン系ポリマーが好ましい。

前記粘着性高分子マトリックスは、紙材料から調製することもできる。こ

のような紙材料としては、周辺部粘着剤層を介して皮膚に貼ることができるワットマンろ紙が好ましい。このような粘着性高分子マトリックスの厚みは通常7ミル(約178 μ m)である。

剥離ライナー3は、粘着性高分子マトリックスの裏装層とは反対側の表面に配置される。剥離ライナーは、前記マトリックス中に溶解しているいずれの物質に対しても浸透性を持たない材料から調製でき、使用前に容易に剥離することができる。剥離ライナーは、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、ポリスチレン、ポリエチレン、紙類などから調製でき、粘着剤が塗布してあってもなくてもよいが、シリコン系易剥離剤が塗布してあることが好ましい。

剥離ライナーは、レキサム・リリース社から販売されている未加工の耐衝撃性ポリスチレン膜(等級コード:10106または15462)またはレキサム・リリース社から販売されているシリコン処理ポリエステルから調製されることが好ましい。剥離ライナーの厚みは3~10ミル(約76~250 μ m)の範囲であってよく、好ましくは10ミル(約250 μ m)である。

好ましくは、パッチのサイズは0.5~2cm²の範囲であり、厚みは7~24ミル(約178~610 μ m)の範囲である。

本発明の一実施形態においては、抗がん剤を選択的に組み合わせてがんの治療に用いている。これらの薬剤としては、サリチル酸などの角質溶解剤と、抗刺激剤、殺菌剤、抗菌剤及

び/またはその他尿素、アラントイン、ヒドロキシキノリン化合物などの抗がん化合物とを組み合わせて用いる。これは、薬剤をパッチによって治療対象領域に直接送達するためである。抗刺激剤を配合することによって、皮膚に角質溶解剤を適用することに伴う局所的な刺激を和らげる。殺菌剤は、がんを引き起こす生物の増殖を抑制する。更に抗菌剤は、がんが中程度または重篤な段階にある場合に、組成物の総合的な抗がん性を向上できる。可溶化剤を用いると、パッチ中の有効薬剤をパッチから皮膚に拡散するのに適した形態にできる。

局所適用に一般に用いられる抗菌剤としては、ペニシリン系、セファロsporin系などのベータラクタム系化合物、アミノ配糖体系、テトラサイクリン系

、エリスロマイシン、抗真菌剤など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。ざ瘡状皮膚に局所適用される抗菌剤としては、エリスロマイシン、テトラサイクリン、クリンダマイシン、セファロスポリンが好ましい。

ざ瘡状皮膚に一般に局所適用される殺菌剤としては、トリクロサン(イルガサン(Irgasan) DP300)、フェノキシソプロパノール、レゾルシノール、クロールヘキシジン、ポビドン及びヨードなどが挙げられる。

ざ瘡状皮膚に一般に局所適用される角質溶解剤としては、サリチル酸、過酸化ベンゾイル、イオウ、レチノイン酸及び種々の果実酸及びアルファヒドロキシ酸が挙げられる。

ざ瘡状皮膚に一般に局所適用される抗刺激剤としては、 α -ヒサポロール、ファルネソール、カモミルエキス及びグリチルレチン酸が挙げられる。

本発明の抗ざ瘡製剤に用いられる可溶化剤には、グリセ

ロール、プロピレングリコール、多価アルコール類、ソルビトール及びソルビトール誘導体が含まれ、好ましくはモノオレイン酸ソルビタンである。

本発明の組成物は、溶剤、酸化防止剤、保湿剤などの局所的に受容できる薬剤を含有することができる。

好ましい実施形態によれば、本発明は、担体及び製剤の合計重量に対して下記の組成を有する前記のごとき用具を提供する：

—一種または二種以上の角質溶解剤をそれぞれ0.1～10.0%(w/w)、好ましくは0.1～2.0%(w/w)及びより好ましくは0.6%(w/w)；

—一種または二種以上の抗刺激剤をそれぞれ0.01～5.0%(w/w)、好ましくは0.01～3.0%(w/w)及びより好ましくは1.0%(w/w)；

—一種または二種以上の殺菌剤をそれぞれ0.05～2.0%(w/w)、好ましくは0.1～1.0%(w/w)及びより好ましくは0.3%(w/w)；及び

—一種または二種以上の安定剤をそれぞれ0.1～5%(w/w)、好ましくは1～3.0%(w/w)及びより好ましくは2%(w/w)。

以下実施例によって本発明をより詳細に説明するが、これら実施例は、添付の請求の範囲によって定められる本発明の範囲を限定するものではない。実施

例は、角質溶解剤として0.1～2%(w/w)のサリチル酸を用い、 α -ビサボロールなどの抗刺激剤を0.01～3%(w/w)、トリクロサン（イルガサン DP300）などの殺菌剤を0.1～1%(w/w)、モノオレイン酸ソルビタンなどの可溶化剤を0.1～5%(w/w)を併用して、これら成分を種々の粘着性高

分子マトリックスに配合して行った。制御された薬物送達は、少なくとも4時間、好ましくは少なくとも24時間及びより好ましくは少なくとも8時間にわたって行われる。

実施例1

高分子マトリックス及びパッチ形送達用具の調製。

ざ瘡及びざ瘡様皮膚疾患の局所治療用パッチの調製に用いられる粘着性高分子マトリックスは、表1に示すように角質溶解剤としてサリチル酸を含有している。

表1. 単一粘着剤送達系の組成

成分	量 %(w/w) (乾量基準)
α -ビサボロール ¹	1.0
イルガサンDP300 ²	0.3
サリチル酸	0.6
モノオレイン酸ソルビタン	2.0
ゲルヴァ (Gelva: 登録商標) 737	96.1

1. α -ビサボロールは6-メチル-2- (4-メチル-3-シクロヘキセン-1-イル) -5-ヘプテン-2-オールである。
2. イルガサン DP300は2,4,4-トリクロロー-2-ヒドロキシジフェニルエーテルである。

上記組成のパッチを製造する方法は下記の通りである：

サリチル酸(0.6g)、イルガサン DP300(0.3g)、 α -ビサボロール(1.0g)、モノオレイン酸ソルビタン(2.0g)をゲルヴァ(Gelva:登録商標)737マルチポリマー樹脂溶液(全固形分約32.7%)293.88gに加え、全成分が溶解するまで室温で

攪拌する。混合物を数分間放置して気泡を除く。

前記粘着性混合物を下記のようにしてパッチ系に調合した：

適当なコーター（BYKガードナー社から販売される角型工具鋼マルチ・クリアランス・アブリケータ）を用いて、形成ギャップ5〜10ミル（約130〜250 μ m）で、前記粘着性混合物をシリコン処理したポリエステル膜上に塗膜し、乾燥器にて76〜78℃で15〜18分間乾燥した。通気性ポリウレタン膜（ベルテック・メッド膜390）を前記粘着剤膜上に積層した。この積層系を剥離し、更に易剥離性シリコンポリウレタン膜（レキサム・リリース社）上に積層した。乾燥後の高分子マトリックスの最終的な厚みは3〜5ミル（約76〜130 μ m）であった。

前記多層積層体を切断して、公称寸法1 cm²（実寸法0.8 cm²）及び厚み7〜18ミル（約178〜457 μ m）の円形パッチを得た。

実施例 2

粘着性高分子マトリックスの調製

実施例 1 と同様の操作を行い粘着性高分子マトリックスを調製する。本実施例で用いた粘着剤はアクリル系ポリマーであるゲルヴァ（Gelva：登録商標）788である。このようにして得ら

れたパッチは、最終的に面積1 cm²で厚み8〜24ミル（約203〜610 μ m）の円形である。

実施例 3

粘着剤混合物を含有する粘着性高分子マトリックスの調製

本実施例の粘着性高分子マトリックスの成分と特定の量を表 2 に示す：

表 2. 粘着剤混合物による送達システムの組成

成分	量 %(w/w) (乾量基準)
α -ビサポロール ¹	1.0
イルガサンDP300 ²	0.3
サリチル酸	0.6
モノオレイン酸ソルビタン	2.0
デュロタック (Duro-Tak: 登録商標) 87-2287; デュロタック (Duro-Tak: 登録商標) 87-2353 (被覆乾燥時重量比1:0)	96.1

デュロタック (Duro-Tak: 登録商標) 87-2287アクリル系溶液 (全固形分約50.7%) 18.95g及びデュロタック (Duro-Tak: 登録商標) 87-2353アクリル系溶液 (全固形分約36.2%) 238.92gを混合して均一な混合物を得る。この粘着剤混合物にサリチル酸(0.6g)、 α -ビサポロール(1.0g)、イルガサン DP300(0.3g)、モノオレイン酸ソルビタン(2.0g)を加え、その混合

物を全ての成分が溶解するまで室温で撹拌する。混合物を数分間放置して気泡を完全に除去する。

下記の方法で前記粘着性混合物をパッチ系に調合する：

塗布器ギャップ5ミル (約130 μ m) の適当なコーターを用いて、粘着性混合物をシリコン処理ポリエステル膜上に塗膜する。被覆物を80℃の乾燥器で17分間放置乾燥した後気閉性ポリエチレン膜を積層する。

前記多層積層体を切断して面積1cm²、厚み7.5~20ミル (約190~500 μ m) の円形パッチを得る。このパッチは最終的に、紙、低密度ポリエチレン、アルミニウム及びサーリン (Surlyn: 登録商標) からなる可撓性の袋状積層膜内に入れられる。

実施例4

単純粘着剤層と粘着性を有するかまたは有さない高分子マトリックスとを含むパッチ形送達用具の調製

本実施例では、抗菌剤、殺菌剤、角質溶解剤、抗刺激剤や可溶化剤などの物質は高分子マトリックス内に分散しているが、前記高分子は粘着性を有する場

合と有さない場合とがある。

このパッチを調製する方法は下記のとおりである：

エタノール（分析用試薬）10gに対して、サリチル酸（0.1g）、 α -ヒサゴロール（0.1g）、イルガサン DP300（0.03g）及びモノオレイン酸ソルビタン（0.2g）を加え、その混合物を全成分が溶解するまで攪拌する。

ワットマンろ紙の紙片を前記エタノール溶液3mlに含浸し、室温で放置して水切りする。その後含浸濾紙片を40℃の乾

燥器で5分間乾燥し、最後に所望のサイズ及び形状（すなわち径5/8インチまたは面積5cm²の円形）に切断する。

デュロタック（Duro-Tak：登録商標）87-2287またはデュロタック（Duro-Tak：登録商標）87-2353等の単純アクリル系粘着剤を、シリコン処理したポリエステル膜に塗布する。得られた二層構造の系を78～80℃の乾燥器で15分間乾燥し、次いでコトラン（CoTran：登録商標）9720などのポリエチレン膜を積層する。系全体を所望のサイズ及び形状（すなわち、径7/8インチまたは面積7cm²）に切断する。

ポリエステル膜を剥離して、剥離後の積層体に前記含浸紙を同心円状に布置する。最後に前記多層系でポリスチレン膜を被覆するが、裏面は刻み目を付けることができる（図2a及び2b参照）。

実施例 5

実施例 4 と同様のパッチ形送達用具であって更に粘着剤層を含む用具の調製

実施例 4 と同様にしてパッチを調製する。但し、完全に若しくは部分的に単純粘着剤で被覆したポリスチレン膜を、前記剥離後の積層体で被覆する。

実施例 6

製造したパッチの安定性

本発明で提案するパッチは2年間安定である。その経時的安定性を測定するために、サリチル酸の複合分析法や物理試験（例えば、粘着テープ審議会技術委員会が開発した「粘着テ

ープの試験方法」11版に記載されているマトリックスパッチのステンレス鋼板からの90° 動的粘着剥離強度試験)を用いる。

また、前記提案されたパッチの安定性を通常の条件で調べた。パッチ中のサリチル酸及びトリクロサンの%量を経時的に測定した結果を図3に示す。

実施例7

パッチの枯渇分析

製造されたパッチは、貼付後4、6、10及び24時間後までその内容物を放出できるように設計されている。パッチからのサリチル酸の放出速度と程度を測定するためにパッチの枯渇分析を行う。

実施例8

皮膚一次刺激実験

ウサギ皮膚を試験材料に暴露することに伴う刺激性または高食効果を確認するため、上記好ましい実施形態で開示したサリチル酸含有パッチを用いて、米国連邦規則21CFR58条に規定する米国食品医薬品局の要件に準拠した皮膚一次刺激試験を行った。

試験材料の貼付24時間前に、健康なニュージーランド種ウサギ6頭の毛を試験部位にできるだけ近い位置で刈り取った。

無処置の皮膚と擦過した皮膚の両方に試験材料を貼付し、各試験領域を1平方インチのパッチ状ガーゼで覆い、ガーゼを非刺激性のテープでとめた。皮膚を試験材料に24時間暴露し、パッチを除去してから30～60分後及び72時間後に被検動物を

検査して、紅斑、浮腫、及び何らかの病変の徴候またはその他の有害作用を調べた。

前記パッチの貼付によって、試験部位によっては擦過した皮膚にごく小さな紅斑を生じる場合もあったが、いずれの例も浮腫は認められないことが実験で示された。また、実験中にその他の有害作用は認められなかった。

一次刺激スコアを算出したところ0.54であり、このことから試験材料は、米国連邦規則16CFR1500.3条(c)(4)項に規定する皮膚一次刺激物質ではないこ

とが示される。

実施例9

遅延型接触過敏性試験ビューラー感作試験変法

試験物質の全身の過敏性反応に対する誘発能を調べるため、前記好ましい実施形態で開示したサリチル酸含有パッチを用いて、米国連邦規則9CFR2.31条に規定する米国食品医薬品局の要件に準拠した遅延型接触過敏性試験を行った。

実験手順は下記の2つの期からなる：

1. 誘発期

1群20匹のモルモットを試験材料であるパッチに暴露し、1群10匹のモルモットを感作物質として知られるジニトロクロロベンゼン（DNCB）に暴露した。投与前日に、電気バリカンを用いて前記被検動物の毛をできるだけ皮膚に近い位置で刈り取った。

試験材料であるパッチを20匹のモルモットのそれぞれ

の毛を刈った領域に貼付し、非刺激性のテープでとめた。6時間放置した後パッチを剥がした。貼付から24時間及び48時間後に試験部位における紅斑の程度を調べて点数をつけた。さらに2週間にわたりこの手順を同一部位で週一回繰り返し、6時間の暴露を合計で3回行った。最後にパッチを貼付した後約2週間は被検動物に何ら処置を施さなかった。

陽性対照群のモルモット10匹には50%エタノールに溶解した0.75%DNCB溶液を塗布し、前記と同様に点数をつけた。

試験材料であるパッチと陽性対照について各スコアを下記の表に示す。

表3. 試験材料に関する各被検動物のスコア。紅斑

動物	第1週		第2週		第3週	
	24時間	48時	24時間	48時間	24時間	48時間
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0
15	0.5	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0

三回の誘発期の間、試験材料であるパッチに関して紅斑は認められなかった。

表4. 陽性対照に関する各被検動物のスコア。紅斑

動物	第1週		第2週		第3週	
	24時間	48時間	24時間	48時間	24時間	48時間
1	0.5	0	0.5	0	2	1
2	1	0.5	1	1	2	1
3	1	0	1	0.5	1	1
4	0.5	0	1	0.5	2	2
5	1	0.5	0.5	0	1	1
6	1	0	1	0.5	2	1
7	0.5	0	1	1	2	1
8	1	0	1	1	2	1
9	1	0.5	1	1	1	1
10	1	0.5	1	0.5	2	1

本試験中に、被検動物は無紅斑～かすかな紅斑及びわずかに融合性の紅斑を示した。

2. 攻撃期

2週間の休止期間後、試験群と陽性対照群の未処置の部位に薬剤を投与した。試験材料を試験群に貼付し、DNCBを陽性対照群に塗布した。試験は、貼付または塗布から24時間、48時間及び72時間後に皮膚の判定評価をした以外は上記と同じ手順で行った。その結果を下記の表に示す。

表5. 試験材料に関する各被検動物のスコア。紅斑

動物	24時間	48時間	72時間
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0	0	0
7	0	0	0
8	0	0	0
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	0	0
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0.5	0	0
16	0	0	0
17	0	0	0
18	0	0	0
19	0	0	0
20	0	0	0

この攻撃期中に、試験または未処置試験材料群においていずれの時点でも

紅斑は認められなかった。

表6. 陽性対照に関する各被検動物のスコア。紅斑

動物	24時間	48時間	72時間
1	1	0.5	0.5
2	1	0.5	0.5
3	1	1	0.5
4	1	0.5	0.5
5	1	1	0.5
6	1	0.5	0
7	1	0.5	0.5
8	2	1	0.5
9	2	1	0.5
10	1	1	0.5

本試験中に、被検動物は無紅斑〜かすかな紅斑及びわずかに融合性の紅斑を示した。

実施例 10

接触感作及び光感作のための反復侵襲パッチ試験。

本実験では、前記パッチが「低アレルギー性」であることを主張するために、本発明の好ましい実施形態に記載したサリチル酸含有パッチの皮膚接触感作性及び光感作性を志願者を対象として調べた。

本実験には20〜55歳の男女の健康な志願者40名が含まれた。

1. 誘発期

ここではマキシミゼーションテストと組み合わせた反復侵襲パッチ試験を採用した。40名の志願者の上背部の無処置の皮膚に1%ラウリル硫酸ナトリウム溶液を塗布した。その後、試験品を貼付して非刺激性のテープでとめた。試験品を48時間放置し、パッチを剥離してから30分後に試験部位を判定した。次いで同じ部位に新しいパッチを再貼付した。週3回新しいパッチを貼付し、その剥離から48時間後に判定を行った。この方法を用いたパッチの反復貼付を3週間にわたり続けた（合計10回貼付）。

パッチの接触光感作性を調べるために追加のパッチ試験を行った。誘発期中及び反復パッチ試験と並行して、パッチを5回反復して貼付（連続）した後に

、太陽光刺激装置によりまたは短波長紫外線（5ジュール）をパッチ試験部位に5回照射した。一回の処置が済んでから1時間、6時間及び24時間後に試験パッチの光毒性能を評価した。

2. 攻撃期

前記3週間の試験期間が終了した後、15日間の休止期間を設けた。休止期間が終了した時点で下記のようにパッチ試験を行った：

背部にまずラウリル硫酸ナトリウムを塗布し、次いで試験品パッチを貼付した。この攻撃試験において、パッチは貼付から48時間後に剥離し、貼付から24、48及び72時間後に判定を行った。攻撃期中に2枚目の試験パッチを別の部位に貼付し、それを剥離した後に試験部位に短波長紫外線（5ジュール）を

照射した。貼付から72時間及び96時間後に評価を行った。

両方の時期の判定は同じ担当医が同じ条件で行った。評点は標準の国際接触皮膚炎研究会（ICDRG）スコアに基づいて行った。両方の時期とも結果は陰性であったので、試験パッチは「低アレルギー性」であり「皮膚科学的試験済」とみなすことができる。

実施例11

ヒトにおける反復刺激性試験

試験パッチの刺激原性を迅速且つ簡便に示すために本実験を行った。動物モデルと比べるとヒト皮膚は刺激原に対する感受性が低いので、ヒトに対する試験は、通常、試験パッチを反復貼付することによって行われる。

実験には男女計20名の志願者（15～50歳）が含まれたが、上背部に皮膚障害が全くない者が対象となった。

まず、志願者の上背部に試験材料であるパッチを非刺激性の「スキャンボール」テープで留めて24時間貼付した後剥離した。剥離から1時間後に皮膚の試験部位を濡らせた羊の毛球でそっと拭き、評価した。24時間後に試験材料を同一部位に再び貼付した。試験材料の貼付は20日間続けられた（週末に休止期間を設けて、合計10回貼付）。

その結果、試験パッチによる紅斑、浮腫または浸出の誘発は見られなかつ

たので、試験品は「非刺激性」であるとみなすことができる。

実施例12

抗がんパッチの浸透性。

本発明に係る抗がんパッチの局所的効果を調べるために、本発明の粘着性マトリックスからのサリチル酸の経皮吸収率（流動性）をヒト屍体の皮膚を用いてインビトロで測定した。測定は、T.フランツ（Franz）が「インビトロデータに関連した経皮吸収」（J. Invest. Derm. 64巻、190-195頁、1975年）に記載した手順に準じて行った。

インビトロでの流動性の検討にはヒト屍体皮膚の角質層を用いた。死後間もない皮膚検体を用いて、A.M.クリグマン（Kligman）らが「ヒト角質層の単離層の調製」（Arch.Derm.88巻、702頁、1963年）に記載した方法によって、角質層を皮膚から分離した。

本発明の抗がんパッチ（パッチ1）と、同じパッチだが粘着性マトリックスの厚みが2倍のもの（パッチ2）と、サリチル酸を2%含有する参照ゲル製剤（ゲル）との間で、（浸透したサリチル酸の単位面積あたりの任意の時点での累積量で表される）皮膚流動を測定して比較検討した。その結果を図4（図4a及び図4b）に示す。

その結果、抗がんパッチは、いずれの厚みのものでも参照ゲル製剤と比較して非常に低い浸透性を示したので、本発明が提案するパッチは局所的効果を有することが確かめられた。

【図1】

図1



【図2】

図2 a

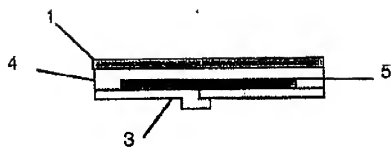
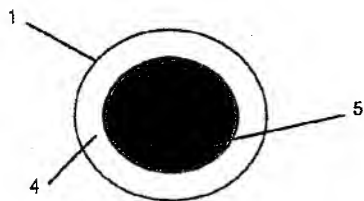


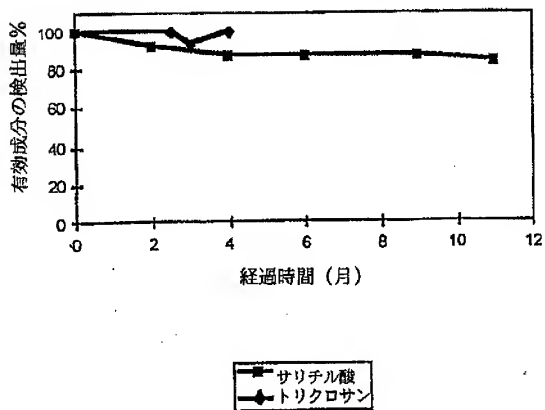
図2 b



【図3】

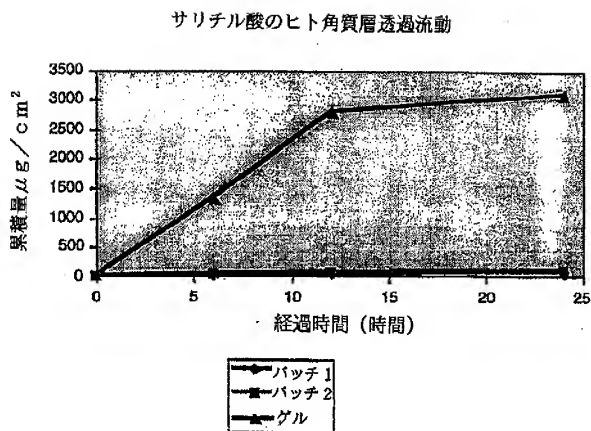
図3

サリチル酸及びトリクロサンに関するご瘡用パッチの安定性



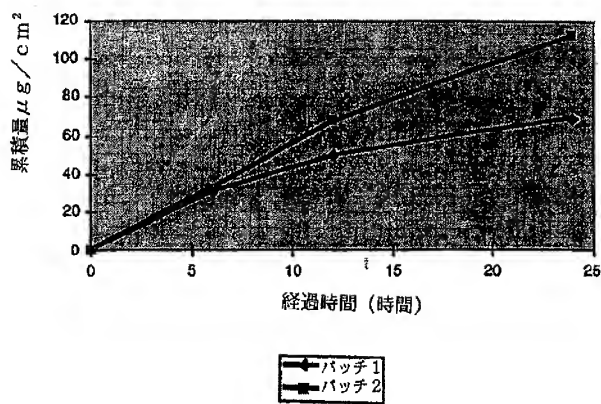
【図4】

図4 a



【図4】

図4 b



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

4. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K/70		International Application No PCT/EP 97/03209
According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
5. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are listed in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 598 606 A (JOHNSON & JOHNSON) 25 May 1994 see claims see page 4, line 13 - line 14 see page 5, line 34 ---	1-25
Y	EP 0 299 758 A (UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 18 January 1989 see claims 11-18 see page 4, line 30 - line 33 see page 4, line 57 see page 6, line 37 - line 43 ---	1-25
Y	EP 0 307 187 A (SQUIBB) 15 March 1989 see claims see page 3, line 42 --- -/-	1-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason for specifying "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 October 1997		Date of mailing of the international search report 17.10.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentkanal 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 21 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3015		Authorized officer Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 97/83209

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Obtention of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 073 291 A (J.R.MARVEL ET AL.) 14 February 1978 see the whole document ---	1-25
Y	US 3 896 789 A (R.J.TRANCIK) 29 July 1975 see the whole document ---	1-25
Y	US 5 489 917 A (H.N.ROBINSON ET AL.) 25 April 1995 cited in the application see the whole document ---	1-25
Y	WO 92 10154 A (THERATECH INC.,U.S.A.) 25 June 1992 see claims see page 9, line 14 - line 29 see page 13, line 27 ---	1-25
Y	WO 85 03434 A (NEUTROGENA CORP.,U.S.A.) 15 August 1985 see claims ---	1-25
Y	EP 0 506 300 A (HYDROMER INC.,U.S.A.) 30 September 1992 cited in the application see the whole document ---	1-25
Y	WO 93 21899 A (PROCTER & GAMBLE) 11 November 1993 cited in the application see the whole document -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/EP 97/03209

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 598606 A	25-05-94	AU 679937 B	17-07-97
		AU 5070893 A	02-06-94
		BR 9364766 A	14-06-94
		CA 2163306 A	19-05-94
		CN 1098609 A	01-02-95
		GR 93160452 A	29-07-94
		JP 6225932 A	16-08-94
EP 299758 A	18-01-89	AT 115553 T	15-12-94
		CA 1331861 A	06-09-94
		DE 3852437 D	26-01-95
		DE 3852437 T	04-05-95
		ES 2065912 T	01-03-95
		IE 66710 B	24-01-96
		US 5645317 A	03-09-91
		US 5651266 A	24-09-91
		US 4971806 A	20-11-90
EP 307187 A	15-03-89	US 5659189 A	22-10-91
		AT 124276 T	15-07-95
		AU 2069488 A	09-03-88
		CA 1333769 A	03-01-95
		DE 3854068 D	03-08-95
		DE 3854068 T	07-12-95
		DK 497588 A	09-03-89
		ES 2073401 T	16-08-95
		IE 68882 B	24-07-96
		JP 1099564 A	18-04-89
		NO 180323 B	23-12-96
US 4073291 A	14-02-78	CA 1092466 A	30-12-80
US 3896789 A	29-07-75	AU 8195775 A	16-12-76
		FR 2273854 A	02-01-76
		GB 1466617 A	30-03-77
US 5409917 A	25-04-95	US 5260292 A	09-11-93
		AU 656097 B	19-01-95
		AU 1580092 A	06-10-92
		CA 2066259 A	06-09-92

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.
PCT/EP 97/03209

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5469917 A		EP 0536360 A	14-04-93
		WO 9215299 A	17-09-92
WO 9210154 A	25-06-92	US 5202125 A	13-04-93
		US 5122383 A	16-06-92
		AU 656755 B	16-02-95
		AU 9141391 A	08-07-92
		CA 2098196 A,C	10-06-92
		EP 0561983 A	29-09-93
		JP 2604097 B	23-04-97
		JP 6503576 T	21-04-94
		US 5362395 A	12-04-94
		US 5227169 A	13-07-93
		US 5212199 A	18-05-93
WO 8503434 A	15-08-85	US 4678663 A	07-07-87
		CA 1234759 A	05-04-88
		DK 456985 A	07-10-85
		EP 0172228 A	26-02-86
		JP 61501091 T	29-05-86
		US 4725429 A	16-02-88
		US 4727088 A	23-02-88
		US 4738956 A	19-04-88
EP 506300 A	30-09-92	US 5156601 A	20-10-92
		AT 139706 T	15-07-96
		AU 656562 B	09-02-95
		AU 1299492 A	24-09-92
		CA 2063521 A	21-09-92
		DE 69211739 D	01-08-96
		DE 69211739 T	07-11-96
		IL 101269 A	26-05-95
		JP 6056655 A	01-03-94
		NZ 242041 A	23-12-93
		US 5258421 A	02-11-93
WO 9321899 A	11-11-93	CA 2134979 A	11-11-93
		EP 0639068 A	22-02-95
		JP 7506367 T	13-07-95
		US 5612324 A	18-03-97

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L
U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF
, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,
SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S
D, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG
, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT
, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA,
CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, F
I, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE
, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, M
X, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE
, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA,
UG, US, UZ, VN, YU